

Эффективность и безопасность двух форм ингаляционного тобрамицина при обострении бронхолегочной инфекции у детей, больных муковисцидозом

1 – Российская детская клиническая больница: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117;

2 – ГУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117, к. 8;

3 – Городская клиническая больница № 15: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 15

S.Yu.Semykin, S.S.Postnikov, S.V.Polikarpova, L.G.Dubovik, M.A.Sagatelyan

Efficacy and safety of two inhalation forms of tobramycin in cystic fibrosis children with exacerbation of respiratory infection

Summary

The article contains findings of the first Russian 15-day trial of efficacy and safety of inhaled tobramycin as a part of combined antibacterial treatment in cystic fibrosis patients with exacerbation of respiratory infection. The efficacy of the treatment was noted to be increased significantly after adding tobramycin to standard regimens of systemic antibiotics; the treatment was well-tolerated and safe.

Key words: cystic fibrosis, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, inhaled tobramycin.

Резюме

В статье приводятся данные 1-го в России 15-дневного исследования эффективности и безопасности ингаляционного тобрамицина в составе комбинации антибиотиков у больных муковисцидозом с обострением бронхолегочного процесса. Отмечено значительное повышение эффективности терапии при добавлении ингаляционного тобрамицина к стандартным режимам системных антибиотиков при хорошей безопасности и переносимости лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, ингаляционный тобрамицин.

Муковисцидоз — это врожденное жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез организма. В основе болезни лежит мутация гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза), приводящая к сгущению секрета экзокринных желез и поражению различных органов и систем (респираторный тракт, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень, половая сфера). Наиболее выраженным и опасным является поражение дыхательной системы, а дыхательная недостаточность является причиной смерти 90 % больных муковисцидозом [1, 2]. Из-за наличия в бронхах густого и вязкого секрета, больные муковисцидозом подвержены легочной инфекции с самого раннего детства, и при отсутствии современного лечения редко доживают до взрослого возраста.

Важным моментом в истории болезни является колонизация и персистирование в бронхах синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). При этом показано, что раннее инфицирование и колонизация *P. aeruginosa* приводят к достоверному снижению выживаемости [3].

Основной подход в лечении больных муковисцидозом — это антимикробная терапия для лечения

обострений бронхолегочной инфекции или для подавления инфекции в межрецидивный период с целью снижения частоты обострений.

Долгое время стандартом антимикробной терапии являлось комбинирование пероральных и внутривенных антибиотиков с антисинегнойной активностью: цефалоспоринов III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) и фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (тиенам, меронем) и аминогликозидов (гентамицин, амикацин). Однако использование таких подходов антибактериальной терапии не всегда давало возможность эффективно подавлять инфекцию и, тем самым, поддерживать стабильное состояние больного. Связано это, по-видимому, с тем, что при пероральном и внутривенном (системном) введении в мокроту не создаются нужные для подавления *P. aeruginosa* концентрации антибиотиков. Кроме того, длительное системное применение антибиотиков приводит к росту резистентности возбудителей и частым побочным эффектам.

Поэтому врачей всегда привлекала возможность ингаляционного применения антибиотиков. Этот способ должен был обеспечить лучший доступ к возбудителю и меньшее число побочных эффектов.

Ингаляции обычных внутривенных форм с помощью различных ингаляторов изучались достаточно долго, но не приводили к нужным результатам. Потребовалось развитие новых технологий в виде специальных ингалируемых форм антибиотиков и небулайзеров, генерирующих частицы нужного размера, проникающие на нужный уровень дыхательного тракта. В результате врачи получили в свое распоряжение такие препараты ингаляционного тобрамицина, как Брамитоб и Тоби. Их применение позволяет создавать в мокроте концентрацию этого антибиотика, в 25 раз превышающую минимально подавляющую концентрацию (МПК) *P. aeruginosa* [4, 5]. Начиная с 2004 г., ингаляционный тобрамицин признан Европейским консенсусом в качестве стандарта лечения ранней синегнойной инфекции для профилактики поражения легких при муковисцидозе [6, 7].

Для супрессивной терапии хронической синегнойной инфекции в межрецидивный период ингаляционный тобрамицин используется в цикловом режиме: 28 дней ингаляции препарата — 28 дней перерыв, что предполагает его амбулаторное применение. Тем самым снижается количество госпитализаций и риск нозокомиального инфицирования, значительно улучшается качество жизни и сокращаются расходы на лечение.

Для лечения обострения синегнойной инфекции у больных муковисцидозом стандартная продолжительность терапии составляет 15 дней.

В связи с этим была поставлена цель оценить клинико-бактериологическую эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина (Брамитоб и Тоби) в составе комбинированной антибактериальной терапии у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией в условиях стационара при стандартных сроках лечения (15 дней).

Материалы и методы

В 2009 г. под нашим наблюдением находились 45 больных со смешанной формой муковисцидоза в возрасте от 4 до 16 лет, поступивших в отделение медицинской генетики РДКБ в стадии обострения бронхолегочного процесса. Среди них девочек было 30, мальчиков — 15.

Тяжелое течение заболевания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — < 70 %_{долж.}) отмечалось у 23 больных, у 22 — среднетяжелое (ФЖЕЛ > 70 %_{долж.}).

Базовая антибактериальная терапия представлена в табл. 1.

Цефтазидим (200–250 мг / кг в сутки), цефепим (150 мг / кг в сутки) и метронидазол (40 мг / кг в сутки) вводились 2 раза в сутки в виде 30-минутных внутривенных инфузий, а ципрофлоксацин — в дозе 40 мг / кг в сутки — *per os* 2 раза в сутки.

В дополнение к системным применялся топический антибиотик — ингаляции тобрамицина (Брамитоб — 24 человека, Тоби — 21 человек) по 300 мг 2 раза в день после ингаляции муколитиков (дорназа-аль-

Таблица 1
Базовая антимикробная терапия

Препарат	n
Цефтазидим + ципрофлоксацин	28
Цефтазидим + ципрофлоксацин + метронидазол	4
Цефтазидим + меропенем	1
Цефтазидим + метронидазол	3
Цефепим + ципрофлоксацин	7
Цефепим	1
Ципрофлоксацин + метронидазол	1

фа 2,5 мг 1 раз утром и АЦЦ 300 мг 1 раз вечером) и постурального дренажа. Распределение больных по тяжести между группами Брамитоба и Тоби было равномерное.

Ингаляции проводились с помощью индивидуального компрессорного ингалятора (небулайзера) *Pari Boy* (PARI, Германия) согласно инструкций по применению препаратов.

В динамике отслеживались клинические (одышка, характер кашля, состояние мокроты, количество хрипов) и функциональные (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁) показатели легких (аппарат *Spiro analyzer ST-95*).

Также проводился краткосрочный бактериологический мониторинг — микробиологическое исследование мокроты (посев на стандартные среды) до назначения антибактериальной терапии и после окончания лечения (14–15-й день).

Безопасность проводимой антибактериальной терапии отслеживалась с помощью активного мониторинга, в частности в отношении тобрамицина: определялась его возможная ототоксичность — звуковая вызванная отоакустическая эмиссия на аппарате *Echo screen* до и после лечения.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность

Клинический эффект в виде купирования обострения бронхолегочного процесса наблюдался у всех 45 пациентов. У больных со среднетяжелым течением заболевания отмечалось полное исчезновение кашля и мокроты, а у больных с тяжелым течением зарегистрировано значительное снижение частоты кашля, осветление мокроты и уменьшение ее количества.

У всех больных наблюдался прирост показателей функции внешнего дыхания (ФВД). При этом у больных с тяжелым течением болезни улучшение ФВД было особенно выраженным: на фоне лечения ФЖЕЛ выросла с 59,4 до 76,9 %_{долж.}, а ОФВ₁ — с 50,4 до 69,1 %_{долж.} (табл. 2).

Таблица 2
Функциональные показатели легких у больных с тяжелым течением муковисцидоза (n = 23)

Показатели ФВД	До лечения	После лечения	Прирост
ФЖЕЛ, % _{долж.}	59,4	76,9	17,5
ОФВ ₁ , % _{долж.}	50,4	69,1	18,7

Бактериологическая эффективность

Спектр микрофлоры бронхиального секрета до и после лечения представлен в табл. 3 и 4.

Как видно из табл. 3, преобладающей флорой в секрете больных муковисцидозом являются представители 2 видов *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (70 штаммов из 81–86,4 %). При этом известно, что наиболее губительное влияние на состояние респираторного тракта оказывает именно синегнойная палочка. Обращает на себя внимание наличие высокой исходной чувствительности штаммов *P. aeruginosa* (особенно ее мукоидных форм) к тобрамицину.

Табл. 4 демонстрирует высокую эффективность проведенной антибактериальной терапии: элиминировано 80 % выявленных до лечения штаммов возбудителей (65 из 81), при этом наибольшие изменения коснулись ведущей флоры – подверглось элиминации 76 % штаммов *P. aeruginosa* (в т. ч. мукоидные штаммы) и 83 % штаммов *S. aureus* (в т. ч. MRSA). При этом обсемененность оставшимися штаммами существенно снизилась. Кроме того, необходимо отметить, что 9 из 10 сохранившихся штаммов *P. aeruginosa* обладали необходимой чувстви-

тельностью к тобрамицину и, следовательно, можно рассчитывать на их элиминацию при продолжении терапии, включающей ингаляционный тобрамицин.

Следует отметить хорошие результаты при элиминации мукоидных форм *P. aeruginosa*, которые особенно трудно поддаются лечению системными антибиотиками.

По окончании лечения было отмечено появление в мокроте у некоторых больных новых штаммов возбудителей – *S. maltophilia*, *A. colcoaceticus* и *B. cepacia complex*. Роль тобрамицина в появлении новых штаммов неизвестна. Факторами риска для инфицирования этими возбудителями являются: длительность пребывания в стационаре, предыдущие госпитализации, использование антибиотиков широкого спектра действия. При проведении плацебо-контролируемых исследований появление таких новых штаммов в конце лечения было зарегистрировано в обеих группах (ингаляционного тобрамицина и плацебо) [5, 8].

Антибактериальный эффект оказался ожидаемо выше в группе среднетяжелых больных (табл. 5 и 6), что соответствовало и лучшим клиническим данным в этой группе.

Таблица 3
Спектр микрофлоры бронхиального секрета 45 больных муковисцидозом до начала лечения

Микрофлора	Кол-во штаммов	Степень обсемененности (10 ³)			Чувствительность		
		Высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	Низкая (10 ² –10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	22	4	9	9	18	1	3
<i>P. aeruginosa muc.</i>	19	4	6	9	18	–	1
<i>S. aureus</i>	26	6	6	14			
MRSA	3	1	1	1			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	–	–	–	–	1
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	1	–	1			
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	–	1	1			
<i>Ralstonia picketi</i>	1	1	–	–	–	1	–
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	–	1	–	–	1	–
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3	2	1	–			
<i>Escherichia coli</i>	1	–	1	–	1	–	–
Всего	81	20	26	35	37	3	5

Примечание: MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4
Спектр микрофлоры бронхиального секрета 45 больных муковисцидозом после лечения

Микрофлора	Кол-во штаммов	Степень обсемененности (10 ³)			Чувствительность		
		Высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	Низкая (10 ² –10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	6	1	5	1	4	1	1
<i>P. aeruginosa muc.</i>	4	1	1	2	4	–	–
<i>S. aureus</i>	4	–	1	3			
MRSA	1	–	–	1			
<i>Burkholderia cepacia</i>	4	2	2	–	–	–	4
<i>S. maltophilia</i>	4	2	2	–	–	–	4
<i>Acinetobacter colcoaceticus</i>	2	1	1	–	–	–	2
<i>A. xylosoxidans</i>	1	–	1	–	–	–	1
Всего	26	7	14	6	8	1	12



БРАМИТОБ

тобрамицин

*ТОБРАМИЦИН раствор для ингаляций –
золотой стандарт для поддерживающей
терапии больных муковисцидозом
с хронической инфекцией P. AERUGINOSA*

- Более высокая концентрация тобрамицина в БРАМИТОБе позволяет достичь более высокого содержания действующего вещества в мокроте¹
- БРАМИТОБ сокращает время ингаляции на 30% по сравнению с другими ингаляционными формами тобрамицина¹
- БРАМИТОБ минимизирует риск развития нежелательных эффектов, включая бронхоспазм¹
- БРАМИТОБ увеличивает приверженность пациентов ингаляционной терапии тобрамицином²



**БРАМИТОБ –
МЕНЬШЕ ВРЕМЕНИ НА ИНГАЛЯЦИИ –
БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЖИЗНИ**

1. Poff G. et al. *Clinical pharmacology study of Bramitob, a Tobramycin Solution for Nebulization, in Comparison with Tobl. Pediatr Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 3-9.
2. Chuchalin A. et al. *Pediatr. Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 21-31.

ООО Къези Фармасьютикало
Москва, ул. Бутырский вал, 68/70, строение 1, офис 26 А
Тел./факс: +7(495) 967 12 12, e-mail: info@chiesirussia.com

Chiesi
люди, идеи, инновации

Таблица 5
Микробиологический состав мокроты (основные патогены) в группе тяжелых больных (n = 23) до и после лечения

Микрофлора	До лечения	После лечения
<i>P. aeruginosa sm.</i>	10	6
<i>P. aeruginosa muc.</i>	10	2
<i>S. aureus</i>	12	4
MRSA	2	1
Итого	34	13

Наш предшествующий опыт лечения обострений синегнойной инфекции показал, что комбинации системных антибиотиков, включающие в себя ципрофлоксацин, цефтазидим, цефепим и меропенем позволяют достичь элиминации около 40 % штаммов *P. aeruginosa* [9–12]. Таким образом, добавление ингаляционного тобрамицина к системным антибиотикам позволяет элиминировать дополнительно еще 40 % штаммов возбудителей.

Антисинегнойный эффект ингаляционных форм тобрамицина (Брамитоб и Тоби) был одинаково высоким. На момент окончания терапии 84 % штаммов псевдомонад в каждой группе оказались элиминированными из мокроты. Следует отметить меньшую продолжительность ингаляции Брамитоба, что обеспечивает большее удобство в применении и потенциально лучшее соблюдение режима введения.

Безопасность

Безопасность отслеживалась активно для выявления возможной ототоксичности. Как показали выборочные исследования аудиометрии у 21 больного, никаких дополнительных изменений слуха применение ингаляционного тобрамицина не вызывало.

Было зарегистрировано 6 случаев несерьезных побочных явлений: першение в горле (4), потребность в дополнительном питье на фоне ингаляции препарата (1 больной). Еще у 1 пациента отмечалась легкая бронхоспастическая реакция, что привело к замене одного препарата на другой.

Заключение

Добавление ингаляционного тобрамицина к комбинированной антибактериальной терапии позволяет значительно улучшить клинические и особенно микробиологические результаты лечения обострений бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом.

Клиническое улучшение отмечено у 100 % пациентов.

После 15 дней лечения элиминировано 80 % выявленных штаммов возбудителей, включая 76 % штаммов *P. aeruginosa*. Это в 2 раза больше, чем при применении только комбинаций системных антибиотиков без ингаляционного тобрамицина. Неэлиминированные штаммы сохраняли чувствительность к тобрамицину, а значит, можно рассчитывать на успех при продолжении терапии и при повторных курсах.

Таблица 6
Микробиологический состав мокроты (основные патогены) в группе среднетяжелых больных (n = 22) до и после лечения

Микрофлора	До лечения	После лечения
<i>P. aeruginosa sm.</i>	12	2
<i>P. aeruginosa muc.</i>	9	–
<i>S. aureus</i>	14	–
MRSA	1	–
Итого	36	2

Применяемое лечение показало свою безопасность: не было зарегистрировано серьезных побочных явлений, активное мониторирование не выявило нарушений слуха.

Клиническая и микробиологическая эффективность обеих форм ингаляционного тобрамицина была одинаково высокой, однако следует отметить преимущество Брамитоба, которое заключается в удобстве применения.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Annual data report. 2004.
2. Ramsey B.W. et al. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1997; 14: 137–138.
3. Demko C.A., Nyard P.J., Davis P.B. Gender different in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48: 1041–1049.
4. Cystic fibrosis foundation. Annual report. 2007.
5. Ramsey B.W. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
6. Heijermann H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic Fibros.* 2009; 8: 295–315.
7. Döring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cystic Fibros.* 2004; 3 (2): 67–69.
8. Chuchalin A., Csiszer E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized Tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31.
9. Семыкин С.Ю. Эффективность и безопасность ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
10. Постников С.Ю. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
11. Семыкин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Эффективность и безопасность цефепима при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. *Антибиотики и химиотер.* 2005; 50 (4): 17–22.

12. Семькин С.Ю., Постников С.С., Передерко Л.В. и др. Клинико-бактериологическая эффективность и переносимость меропенема при лечении бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Дет. больница 2007; 3 (30): 29–31.

Информация об авторах

Семькин Сергей Юрьевич – к. м. н., зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы; тел.: (495) 936-91-33, 936-93-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Постников Сергей Сергеевич – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета; тел.: (495) 936-90-68, (495) 936-90-28

Поликарпова Светлана Вениаминовна – к. м. н., зав. бактериологической лаборатории Городской клинической больницы № 15; тел.: (495) 375-12-24

Дубовик Лариса Григорьевна – врач отделения функциональной диагностики Российской детской клинической больницы; тел. 936-94-08

Сагателян Маргарита Аванесовна – к. м. н., врач ЛОР-отделения Российской детской клинической больницы; тел.: (495) 936-93-24

Поступила 30.06.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-003.4-053.2-085.33.032.23